

Zur Sache

8




Arzneimittel für Kinder

Das therapeutische Repertoire
erweitern



Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.



Als Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA) vertreten wir die politischen Interessen der innovativsten Unternehmen der pharmazeutischen Industrie. Wir setzen uns ein für geeignete, stabile Rahmenbedingungen am Pharmastandort Deutschland und für eine tragfähige Reform des Gesundheitswesens – damit innovative Arzneimittel auch in Zukunft allen Patienten zur Verfügung stehen.

Mit unserer Broschürenreihe „Zur Sache“ wollen wir komplexe pharmapolitische Themen erläutern und unsere Positionen verständlich machen.

Arzneimittel für Kinder

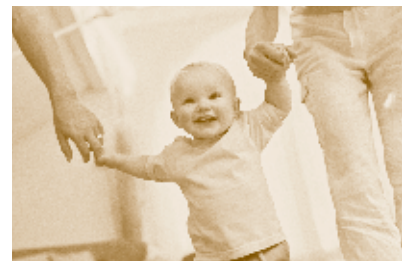
Das therapeutische Repertoire
erweitern



Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

Inhalt

- Fakten
4| **Großer Fortschritt für die Kleinen**
- Fakten
8| **Die Kinderapotheke hat Lücken**
- Analysen
10| **Anderes Alter, anderer Stoffwechsel**
- Analysen
12| **Kinder als besonders Schutzbedürftige**
- Analysen
15| **Kinderstudien brauchen besonderes Know-how**
- Perspektiven
16| **Alle sind gefordert**



Ein Wort zur Sache ...

Heranzuwachsen bedeutet nicht nur, größer zu werden. Der Körper verändert sich auf immer wieder andere Weise, und auch seine Anfälligkeit für Krankheiten wird davon massiv bestimmt: So leiden kleine Kinder selten an Hochdruck oder Schlaganfall, aber vergleichsweise häufig an bakteriellen oder Virusinfekten. Die körperlichen Veränderungen bringen ferner mit sich, dass die gleiche Krankheit bei verschiedenen Altersgruppen mit unterschiedlichen Dosierungen, manchmal sogar anderen Medikamenten behandelt werden muss. Und auch die geistige Entwicklung hat wichtige Konsequenzen für die Therapie: Denn mit jedem Lebensjahr steigt die Verantwortung, die ein Kind oder Jugendlicher im Rahmen der Behandlung übernehmen kann und muss, etwa wenn es um die Entscheidung für oder gegen eine Behandlung geht oder der Behandlungserfolg wie bei insulinpflichtigem Diabetes von einer gewissenhaft ausgeführten selbstständigen Verabreichung der Medikamente abhängt. Für die Vorbeugung und Therapie von Krankheiten, unter denen Kinder und Jugendliche häufiger leiden, sind in den letzten Jahrzehnten viele wirksame und sichere Arzneimittel zugelassen worden; etwa gegen bakterielle und Virusinfektionen oder chronische Erkrankungen wie Asthma, rheumatoide Arthritis oder beide Formen von Diabetes. Anders sieht es allerdings bei Erkrankungen aus, die in diesen Altersgruppen selten auftreten. Hier haben Kinder und Jugendliche (in dieser Broschüre nachfolgend als „Kinder“ zusammengefasst) nicht in gleichem Maße vom medizinischen Fortschritt profitiert wie Erwachsene, so dass es nach wie vor Lücken im Angebot geprüfter Arzneimittel für Kinder und nicht immer kinderspezifische Darreichungsformen gibt.

Doch Kinder haben einen Anspruch auf eine Arzneimitteltherapie, die ihren Bedürfnissen entspricht und die sich auf Studienergebnisse für ihre Altersgruppe stützen kann. Der Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA) will dazu beitragen, die bestehenden Defizite zu überwinden. Die vorliegende Analyse zeigt allerdings, dass die Arzneimittelhersteller dies nicht allein erreichen können: Politik und Gesetzgebung sind ebenso gefordert, Infrastrukturmaßnahmen und internationale Koordination sind nötig, und Ärzte, Eltern und Kinder müssen in größerem Umfang als heute bereit sein, an klinischen Studien mitzuwirken. Erst dann kann es gelingen, Kinder in vollem Umfang am medizinischen Fortschritt teilhaben zu lassen.





Fakten

Großer Fortschritt für die Kleinen

Daniel rennt in sein Zimmer. In zehn Minuten muss er zur Schule. Vorher greift er zu einem kleinen Kästchen mit rohrförmigem Mundstück. Er bläst dreimal kräftig hinein, notiert sich jedes Mal eine Zahl und schaut dann auf eine selbst gemalte Ampel an seiner Zimmerwand, neben der ebenfalls ein paar Zahlen stehen. Ein kurzer Blick und er weiß: heute alles im grünen Bereich! Er nimmt deshalb nur eine der zwei kleinen Sprayflaschen, die neben seinem Bett stehen, inhaliert zwei Sprühstöße, greift zum Schulranzen und rennt zur Haustüre hinaus.

Daniel hat seit seinem ersten Lebensjahr Asthma – wie rund vier bis zehn Prozent aller Kinder. Bei dieser Krankheit verengen sich auf bestimmte Auslöser hin die Bronchien krampfartig, und die Schleimhaut der Lunge schwillt an und produziert vermehrt zähen Schleim, was zu Hustenanfällen und Atemnot führt. Das erlebt Daniel jedoch nur noch selten. Er führt ein Leben ohne große Einschränkungen. Seine Behandlung kann er sogar größtenteils selbst übernehmen. Zu verdanken hat er dies den Fortschritten bei der Arzneimittelentwicklung. Welche erhebliche Bedeutung Fortschritte bei der medizinischen Behandlung und der Hygiene für das Leben von Kindern hatten und immer noch haben, lässt sich vielfach belegen – sowohl bei chronischen als auch bei akut lebensbedrohlichen Erkrankungen. Heute ist es kaum mehr vorstellbar, dass um 1900 noch mehr als ein Viertel der Kinder im ersten Lebensjahr verstarb.

Säuglingssterblichkeit in Deutschland

Jahr	Von je 1000 Lebendgeborenen starben im ersten Lebensjahr
1900	265,0
1950	55,0
1960	34,0
1970	23,0
1980	13,0
1990	7,0
2000	4,4
2002	4,2

Fortschritte der medizinischen Behandlung und der Hygiene haben die Säuglingssterblichkeit drastisch gesenkt.

Quelle: Statistisches Bundesamt

Vor damals sehr gefürchteten Krankheiten wie Diphtherie oder Kinderlähmung (Polio) schützen heute Impfungen. Das Impfprogramm, wie es die ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut empfiehlt, beugt zehn Krankheiten vor. Dafür haben die Hersteller Kombinationsimpfstoffe entwickelt, durch die sich die Zahl der erforderlichen Injektionen auf ein Minimum senken ließ. Auch gegen weitere zehn Krankheiten stellen sie Impfstoffe her; und sie entwickeln derzeit neue Impfstoffe gegen Erreger wie die Durchfall verursachenden Rotaviren, gegen die es bisher keinen Schutz gab. Moderne Impfungen sind gut verträglich; Nebenwirkungen mit bleibenden Folgen werden bei den für Kinder eingesetzten Impfstoffen praktisch nicht mehr beobachtet. Viele andere Infektionskrankheiten, gegen die keine Impfung verfügbar ist, können heute bei Patienten jeden Alters durch Antibiotika in Schach gehalten werden, so etwa Scharlach oder Lungenentzündung. Auch viele Aidsmedikamente sind für Kinder zugelassen, darunter solche, die das Risiko einer Ansteckung mit HIV während der Geburt verringern können.

Große Fortschritte gab es auch in der Behandlung von Leukämien, den häufigsten Krebserkrankungen bei Kindern. Jährlich sind in Deutschland etwa 600 Kinder betroffen, doch können heute fast 400 geheilt werden, während noch in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts die meisten Kinder wenige Monate nach Diagnosestellung starben. Dieser Fortschritt ist maßgeblich der Forschung an – insbesondere deutschen – Universitätskliniken zu verdanken, aber auch Arzneimittelhersteller haben mit neuen Medikamenten gegen Leukämien bzw. gegen die Nebenwirkungen von Krebsmedikamenten dazu beigetragen. Für eine Reihe chronischer Erkrankungen, die auch oder gerade Kinder betreffen, – etwa Asthma, Heuschnupfen, Diabetes Typ 1, atopisches Ekzem (Neurodermitis), Epilepsie oder rheumatoide Arthritis – haben Unternehmen ebenfalls für Präparate mit Kinder-Zulassung gesorgt. Zusammen mit modernen Injektions- und Inhalationsgeräten erlauben sie in vielen Fällen, dass die jungen Patienten selbstverantwortlich an ihrer Behandlung mitwirken – ein Umstand, der maßgeblich zum Erfolg beitragen kann! Dies gilt für Asthma, wie das Eingangsbeispiel zeigt, aber beispielsweise auch für Diabetes Typ 1, bei dem die Erkrankten auf Insulinspritzen angewiesen sind. Heute brauchen sie sich beim Essen kaum noch einzuschränken, weil sie ihren tatsächlichen Insulinbedarf vor jeder Mahlzeit mit tragbaren Blutzuckermess-

geräten bestimmen und sich dann eine entsprechende Menge Insulin selbst mit einem „Insulin-Pen“ spritzen können. Seit kurzem sind auch Präparate gegen zwei Stoffwechselstörungen verfügbar, die bei Erwachsenen häufig, bei Kindern hingegen selten auftreten: erhöhter Cholesterinspiegel und Diabetes Typ 2. Letztere Krankheit hieß früher einmal Altersdiabetes und wird vor allem durch Übergewicht hervorgerufen. Mit jedem Jahr erweitern die Hersteller das Sortiment der Kinderapothek um 15 bis 20 Präparate, die sie in klinischen Studien geprüft und für die sie eine behördliche Zulassung erhalten haben. Diese Präparate dienen zur Behandlung unterschiedlichster Erkrankungen, und keineswegs nur der gängigsten. Einen Eindruck davon gibt die folgende Tabelle, die Zulassungs- und Zulassungserweiterungen für Medikamente seit 2001 zeigt.

Kindgerechte Darreichungsformen

Für ältere Kinder sind – wie für Erwachsene – Kapseln und Tabletten brauchbare Darreichungsformen für Medikamente. Widerlicher Geschmack stößt sie jedoch ab. Andererseits warnen Arzneimittelspezialisten vor allzu „leckeren“ Tabletten: Kinder sollen niemals Arzneimittel mit Süßigkeiten verwechseln. Deshalb sind geschmacksneutrale Kapseln zu bevorzugen.

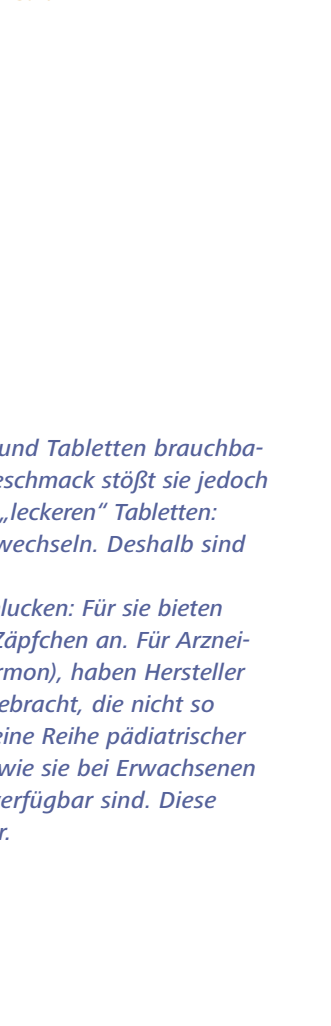
Unter 6-Jährige können Tabletten und Kapseln nicht schlucken: Für sie bieten Hersteller deshalb Arzneimittel bevorzugt als Saft oder Zäpfchen an. Für Arzneimittel, die gespritzt werden müssen (z.B. Wachstumshormon), haben Hersteller nadelfreie oder kurzadelige Injektionssysteme herausgebracht, die nicht so Furcht einflößend wie Spritzen sind. In Zukunft könnte eine Reihe pädiatrischer Medikamente als Wirkstoffpflaster angeboten werden, wie sie bei Erwachsenen heute schon als Schmerzmittel, Hormonpräparat u.a. verfügbar sind. Diese wären altersunabhängig und „ohne Tränen“ anwendbar.

Die empfohlenen Impfungen können Kinder vor zehn Krankheiten schützen.

Kinder mit Diabetes können ihre Behandlung heute selbst in die Hand nehmen.



Viele Arzneimittel sind in kindgerechten Darreichungsformen verfügbar, z.B. als Saft.



Zulassungen und Zulassungserweiterungen für Kinder und Jugendliche seit 2001

Soweit nicht anders vermerkt, sind die europäischen Zulassungstermine zugrunde gelegt.

	Medikament ¹ oder Applikationshilfe; Darreichungsform	Anwendungsgebiet	Alter
2004 Stand 30.09.	Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff; Infektionssuspension	Infektionen mit Pneumokokken	1 Monat bis 5 Jahre ²
	Racecadotril; Granulat	Akuter Durchfall	ab 3 Monaten ³
	Ibuprofen; Injektionslösung	Hämodynamisch wirksamer offener Ductus arteriosus	Frühgeborene vor der 34. Schwangerschaftswoche
	Ibuprofen; Zäpfchen	Schmerzen und Fieber	ab ca. 2 Jahren (ab 12,5 kg Körpergewicht)
	Levobupivacain; Injektionslösung und Konzentrat für Infusionslösung	Analgesie (ilioinguinale/ iliohypogastrische Blockade)	ohne Altersbeschränkung ⁴
	Interferon gamma-1b; Injektionslösung	Verringerung der Häufigkeit schwerwiegender Infektionen bei schwerer, maligner Osteopetrose	ab 1 Monat
	Ondansetron; Filmtabletten, Lösung, Injektionslösung	Behandlung von Chemo- oder Radiotherapie- induziertem Erbrechen oder Übelkeit	ab 2 Jahren ^{4, 5}
	Octocog alfa (Faktor VIII rekombinant); Pulver + Lösungsmittel für Injektionslösung	Bluterkrankheit durch Mangel an Faktor VIII	ab 6 Jahren ⁶
	Impfstoff gegen Cholera zum Schlucken	Cholera (Schluckimpfung)	ab 2 Jahren
	Metformin; Filmtabletten	Diabetes Typ 2	ab 10 Jahren
	Methotrexat; Tabletten und Fertigspritzen	Juvenile rheumatoide Arthritis	Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren
	Pravastatin; Tabletten	Erhöhter Cholesterinspiegel	ab 8 Jahren
	Cefepim; Pulver für Injektions- oder Infusionslösung	Infektionen durch Cefepim-empfindliche Erreger, z.B. Lungenentzündung, bakterielle Hirnhautent- zündung, schwere Harnwegsinfektion, Blutvergiftung	ohne Altersbeschränkung
	Fexofenadin; Filmtabletten	Heuschnupfen	ab 6 Jahren ⁷
2003	Kombinationsimpfstoff gegen Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten, Polio; Fertigspritze	Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten, Polio (Auffrischungsimpfung zur Vorbeugung)	ab 4 Jahren
	Atemzuggesteuerte Inhalatoren für Wirkstoffe	Asthma	ab 4 Jahren
	Palivizumab; Pulver + Lösungsmittel für Injektionslösung	Vorbeugung von Erkrankungen der unteren Atemwege, die durch RS-Viren hervorgerufen werden	Frühgeborene, Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder, Kinder mit angeborenem Herzfehler bis 11 Jahre ⁸
	Ibuprofen; Brausegranulat und Saft	Schmerzen und Fieber	ab 3 Monate
	Emtricitabin; Kapseln und Lösung zum Einnehmen	Infektion mit HIV-1 (im Rahmen einer Kombinationsbehandlung)	ab 4 Monaten (Lösung), ab 33 kg Körpergewicht (Kapseln)
	Laronidase; Konzentrat für Infusionslösung	Mukopolysaccharidose I (Alpha-L-Iduronidase-Mangel)	ab 5 Jahren ⁹
	Enfuvirtid; Pulver + Lösungsmittel für Injektionslösung	Infektion mit HIV-1	ab 6 Jahren
	Adrenalin; Injektionslösung	Herz-Stillstand; anaphylaktischer Schock; schwere anaphylaktische Reaktionen (Stadium III und IV), sep- tischer Schock (nicht-primäre Therapie); Blutungen (lokale Anwendung), nicht jedoch am Auge oder Ohr	ab 1 Monat ¹⁰
	Phospholipidfraktion aus Rinderlunge; Pulver für Suspension	Kindliches „Acute Respiratory-Distress“- Syndrom (ARDS)	1 Jahr bis 14 Jahre ¹¹
	Fluticason-17-Propionat; Suspension	Leichtes bis mittelschweres Bronchialasthma, wenn Dosieraerosole oder Pulverinhalatoren nicht anwendbar	ab 4 Jahren
	Calciumfolinat; Tabletten, Lösung zur Injektion oder Infusion	Vergiftung durch eine Überdosis Methotrexat	ohne Altersbeschränkung ⁴
	Insulin glargin; Injektionslösung	Typ-1- und Typ-2-Diabetes	ab 6 Jahren
	Lamotrigin; Tabletten	Primär generalisierte Epilepsie therapierefraktäre Epilepsie bzw. therapie- refraktäres Lennox-Gastaut-Syndrom	ab 12 Jahren von 2 bis 11 Jahren ⁵
	Kombinationsimpfstoff gegen Hepatitis A und Typhus; Fertigspritze	Hepatitis A und Typhus (Schutzimpfung)	ab 15 Jahren

Atovaquon + Proguanil; Filmtabletten	Malaria-Vorbeugung	ab ca. 2 Jahren (ab 11 kg Körpergewicht)
Carglumsäure; Tabletten für Suspension	Erhöhter Ammoniumspiegel aufgrund von N-Acetylglutamat-Synthase-Mangel	ohne Altersbeschränkung
Imatinib; Hartkapseln (Therapie der ersten Wahl)	Chronische myeloische Leukämie	ohne Altersbeschränkung
Sumatriptan; Spray	Akute Migräneanfälle	ab 12 Jahren
2002		
Lopinavir + Ritonavir; Weichkapseln und Lösung	Infektionen mit HIV-1	ab 2 Jahren
Kombinationsimpfstoff gegen Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten; Fertigspritze	(Auffrischimpfung) Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten	ab 4 Jahren
Methylphenidat; Retardtabletten	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung	ab 6 Jahren
Pimecrolimus; Creme	atopisches Ekzem (Neurodermitis) milde, mittelstarke Form	ab 2 Jahren (ab 3 Monaten in Prüfung)
Ezetimib; Tabletten	erhöhter Cholesterinspiegel, homozygote Sitosterinämie	ab 10 Jahren
Piritramid; Injektionslösung	starke und stärkste Schmerzen	ohne Altersbeschränkung, mit Vorsicht anzuwenden unter 1 Jahr
Risperidon; Filmtabletten	Verhaltensstörung bei Intelligenzminderung	ab 5 Jahren
Nadelfreie Injektionshilfe für Somatotropin ¹²	Wachstumsstörungen	ohne Altersbeschränkung ¹⁴
Kombinationsimpfstoff gegen Hepatitis A und B; Fertigspritzen	Hepatitis A und B (Schutzimpfung)	ab 6 Jahren
Macrogol 3350, NaCl, NaHCO ₃ , KCl; Pulver für Trinklösung	chronische Verstopfung	ab 12 Jahren
Topiramat; Filmtabletten, Kapseln	Epilepsie	ab 2 Jahren
Nadelfreie Injektionshilfe für Somatotropin ¹²	Wachstumsstörungen	ohne Altersbeschränkung ¹⁴
Oseltamivir; Hartkapseln und Suspension	echte Grippe (Influenza)	ab 1 Jahr
Inhalator mit Formoterol	Asthma	ab 6 Jahren
Olopatadin; Augentropfen	saisonale allergische Bindehautentzündung	ab 3 Jahren
Bosentan; Filmtabletten	Lungenhochdruck	ab 12 Jahren (ab 3 Jahren beantragt)
Mometasonfuorat; Pulver in speziellem Inhalator	Asthma	ab 12 Jahren
Desloratadin; Sirup	Heuschnupfen, Nesselsucht	ab 2 Jahren
Rasburicase; Pulver und Lösungsmittel für Infusionslösungskonzentrat	erhöhte Harnsäurespiegel während einer Chemotherapie gegen Leukämie	ohne Altersbeschränkung
Voriconazol; Tabletten und Pulver für Infusionslösung	Pilzinfektionen	ab 2 Jahren
Tacrolimus; Salbe	atopisches Ekzem (Neurodermitis)	ab 2 Jahren
2001		
FSME-Impfstoff mit abgetöteten Viren; Fertigspritzen	Frühsommer-Hirnhautentzündung (FSME)	ab 1 Jahr
Meningokokken-C-Impfstoff; Trockensubstanz für Injektionslösung	Erkrankungen durch Meningokokken des Serotyps C, v.a. Hirnhautentzündung	ab Beginn 3. Monat
Ambroxolhydrochlorid; Lutschtabletten	Linderung von akuten Halsschmerzen	ab 12 Jahren
Stickoxid 400 ppm mol/mol; Inhalationsgas	hypoxische respiratorische Insuffizienz	Neugeborene
Insulin lispro; Injektionslösung bzw. -suspension	Diabetes Typ 1 und 2	ohne Altersbeschränkung
Darbepoetin alfa; Fertigspritzen	Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz	ab 11 Jahren
Protein C; Pulver für Injektionslösung	Purpura fulminans und Cumarin-induzierte Hautnekrose bei schwerem angeborenem Protein-C-Mangel	ohne Altersbeschränkung
Telithromycin; Tabletten	Atemwegsinfektionen	ab 12 Jahren
Nonafact; Pulver für Injektionslösung	Bluterkrankheit durch Mangel an Faktor IX	ab 6 Jahren
Montelukast; Kautabletten mit Kirschgeschmack	Asthma	ab 2 Jahren ¹³
Artemether + Lumefantrin; Tabletten	Behandlung der Malaria tropica	ab 12 Jahren
Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff; Injektionssuspension	Infektionen mit Pneumokokken	2 Monate bis 23 Monate (2004 erweitert) ²
Levocetirizin; Filmtabletten	allergische Erkrankungen, Nesselsucht	ab 6 Jahren
Desloratadin; Tabletten	Heuschnupfen, Nesselsucht	ab 12 Jahren

Eine ständig aktualisierte Liste der Zulassungen und Zulassungserweiterungen für Kinder und Jugendliche findet sich im Internet unter: www.vfa.de/kinder

¹ Wirkstoffname

² anderer Impfstoff für ältere Kinder verfügbar

³ Zulassung im „Gegenseitigen Anerkennungsverfahren“

⁴ nationale Zulassung

⁵ zuvor erst ab 4 Jahren

⁶ zur Behandlung jüngerer Kinder ist Moroctocog

(Faktor VIII rekombinant) verfügbar

⁷ zuvor erst ab 12 Jahren

⁸ zuvor nur für Frühgeborene, Säuglinge und Kleinkinder

⁹ Studie mit Kindern unter 5 Jahren in Planung

¹⁰ Nachzulassung speziell in Deutschland

¹¹ war schon für Frühgeborene zugelassen, um Respiratory-Distress-Syndrom vorzubeugen

¹² zwei unterschiedliche Systeme verschiedener Anbieter

¹³ zuvor erst ab 6 Jahren

¹⁴ meist ab 6 Jahren Eigenapplikation möglich



Fakten

Die Kinderapotheke hat Lücken

Alltag in deutschen Kliniken: Lena wird in der 27. Schwangerschaftswoche geboren, mindestens 9 Wochen zu früh. Um überleben zu können, braucht sie Zuwendung, Wärme, Sauerstoff und verschiedene Medikamente. Würden die Kinderärzte jetzt lediglich Arzneimittel verordnen, die für Frühgeborene zugelassen sind, könnte Lena wahrscheinlich nicht überleben. Doch greifen die Mediziner in eigener Verantwortung zu mehreren Präparaten, die laut Beipackzettel nur für Erwachsene bestimmt sind, und entscheiden aufgrund ihrer Erfahrung, wie viel Wirkstoff Lena braucht.

Das Beispiel zeigt, dass die zuvor geschilderten Erfolge bei der Entwicklung von Kinderarzneimitteln nicht das ganze Bild zeigen. Vielmehr haben Kinder nicht in jeder Hinsicht im gleichen Maße vom Therapiefortschritt der letzten Jahrzehnte profitiert wie Erwachsene. Die „Kinderapotheke“ weist trotz guter Ausstattung bei Impfstoffen, Präparaten gegen Infekte und einige chronische Krankheiten auch etliche Lücken auf. Sie treten insbesondere zu Tage bei der Versorgung Frühgeborener oder bei einer Reihe von Erkrankungen, die eine stationäre Behandlung erfordern – etwa bei Hirntumoren, Leberkrebs oder Herzrhythmusstörungen. Hier müssen Kinderärzte häufig auf Präparate zurückgreifen, die nur für Erwachsene zugelassen sind.

Von den Medikamenten auf der Liste „unverzichtbarer Arzneimittel“ der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist knapp ein Drittel nicht für Kinder zugelassen. Nur bei wenigen davon gibt es einen zwingenden Grund für das Fehlen der Zulassung, etwa weil sie sich bei Kindern als wirkungslos erwiesen haben. Für die meisten gilt, dass aus wissenschaftlicher Sicht nichts dagegen spricht, sie noch in klinischen Studien mit Minderjährigen zu erproben und bei positiven Ergebnissen eine Zulassung zu beantragen.

„Off Label“ und „unlicensed“

Wenden Kinderärzte ein Medikament außerhalb des von der Zulassung abgedeckten Gebietes an, sprechen sie von einer „Off-Label“-Verordnung, was wörtlich „Verordnung außerhalb dessen, was auf dem Etikett steht“ bedeutet. Das kann bedeuten,

- dass das Medikament nur für Erwachsene zugelassen ist,
- dass das Medikament zwar in einer niedrigeren Wirkstärke (Milligramm pro Tablette o.ä.) für das Kind zugelassen wäre, der Arzt jedoch eine höhere Wirkstärke verordnet,
- dass das Medikament und seine Wirkstärke altersgerecht sind, damit aber in diesem Falle eine andere Krankheit behandelt wird, als es die Zulassung vorsieht.



Viele Medikamente sind bei Kindern noch nicht erprobt worden.

Kapseln und Tabletten sind für Schulkinder gut, für kleine Kinder aber völlig ungeeignet.

Noch weiter entfernen sich Ärzte von der Zulassung, wenn sie Medikamente neu zubereiten lassen, wenn sie etwa die Herstellung einer Suspension aus einer Tablette vorsehen. Solche Medikamente, die für keine Altersgruppe eine Zulassung haben, heißen „unlicensed“. Eine Neuzubereitung ist erforderlich, wenn bei dem vom Hersteller gelieferten Fertigarzneimittel zuviel Wirkstoff enthalten oder die Darreichungsform nicht für die Altersgruppe geeignet ist. Die Apotheke in Kinderkliniken gleicht deshalb nicht selten einem pharmazeutischen Labor, in dem die Arzneimittel umgearbeitet oder aufbauend auf dem Wirkstoff neuhergestellt werden. Hier werden Tabletten auch fachgerecht zerteilt. Medikamente „Off Label“ oder „unlicensed“ einzusetzen, ist erlaubt, wenn Alternativen nicht verfügbar sind, der Arzt dafür die Verantwortung übernimmt und die Eltern ihr Einverständnis gegeben haben.

Rund 13 Prozent der Verordnungen für Kinder in deutschen Arztpraxen erfolgen „Off Label“ bzw. „unlicensed“. ¹ Aus Stichproben lässt sich zudem abschätzen, dass das auf Kinderstationen in europäischen Krankenhäusern für bis zu 50 Prozent der Verordnungen, ² auf Intensivstationen für Früh- und Neugeborene für rund 65 Prozent der Verordnungen gilt. ³ Hier müssen die Ärzte nicht nur eigenverantwortlich entscheiden, welches Präparat sie verabreichen. Sie müssen auch geeignete Dosierungen berechnen, die ihren kleinen Patienten helfen, ohne zu schaden. In manchen Fällen stehen dazu pädiatrische Dosistabellen, die auf Erfahrungswerten beruhen, zur Verfügung. In Zulassungsstudien ermittelte Daten über Wirksamkeit und Verträglichkeit wären jedoch zuverlässiger.

Die häufigsten Off-Label-Verordnungen

Rund acht Prozent der „Off-Label“-Verordnungen für Kinder in deutschen Arztpraxen betreffen Schnupfensprays und -tropfen, die Xylometazolin oder Oxymetazolin enthalten. Sie werden damit öfter als alle anderen Arzneimittel nicht alterskonform verschrieben. Das überrascht, da Hersteller für alle Altersgruppen ab dem Säuglingsalter Sprays mit angepassten Stärken entwickelt und auf den Markt gebracht haben. Aber Ärzte entscheiden mitunter, dass die Behandlung mit einer höheren als der für die Altersgruppe zugelassenen Wirkstärke erfolgen soll, und schon das wird als Off-Label-Verordnung gewertet. ¹

Das Problem besteht international. Auch in britischen, schwedischen, italienischen und niederländischen Kliniken werden im Durchschnitt die Hälfte aller Medikamente ohne entsprechende Zulassung verordnet. ⁴ Ähnliche Zahlen liegen aus den USA vor.

Erschwerend kommt hinzu, dass die verfügbaren Darreichungsformen von Arzneimitteln oft für kleinere Kinder ungeeignet sind. Nicht jedes kranke Kind schluckt bereitwillig Tabletten oder Kapseln, insbesondere wenn sie groß sind oder schlecht schmecken. Manche Kinder sind dafür auch zu schläfrig oder einfach zu jung. Ungeliebte Darreichungsformen führen häufig zu Einnahmeverweigerung oder mangelnder Einnahmetreue, was den Behandlungserfolg in Frage stellen kann.

Auf den ersten Blick scheint es ein Leichtes zu sein, von jedem Medikament für Erwachsene eine Kinderversion abzuleiten, niedriger dosiert, kindgerecht zubereitet und mit Erdbeergeschmack. Weshalb geschieht das nicht? – Die Hindernisse auf dem Weg zu Kinderarzneimitteln liegen in den körperlichen Besonderheiten der jungen Patienten, Ertragsproblemen, rechtlichen Unklarheiten, ethischen Bedenken und Defiziten in der Infrastruktur der klinischen Forschung. Das soll im Folgenden näher analysiert und erläutert werden.

Nasensprays werden oft in einer höheren Stärke verordnet als für die Altersgruppe zugelassen.



¹ Bücheler R. et al (2002), British Medical Journal, 324: 1311-1312.

² Turner S. et al (1999), Acta Paediatrica 88: 965-968; Conroy S. et al (2002), British Medical Journal, 320: 79-82.

³ Conroy S. et al (1999), Archives of Disease in Childhood Fetal Neonatal Edition, 80: 142-145.

⁴ Conroy S. et al (2000), British Medical Journal, 320: 79-83.

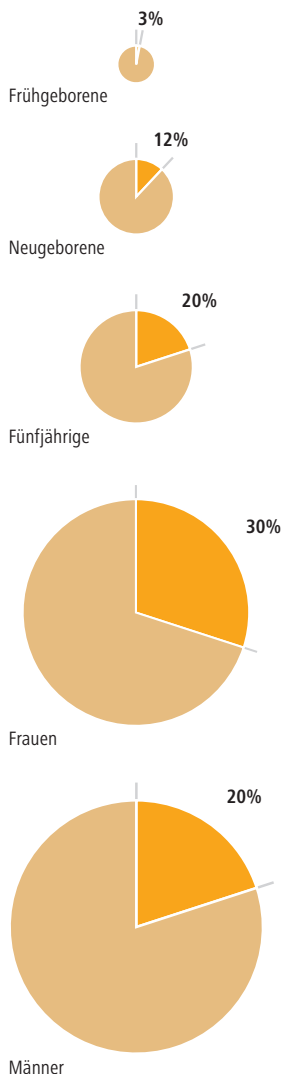
Analysen

Anderes Alter, anderer Stoffwechsel

Gängige Zäpfchen zur Fiebersenkung und Schmerzlinderung bei Säuglingen enthalten 125 Milligramm Paracetamol. Würde sich ein Erwachsener – bezogen auf sein Körpergewicht – die gleiche Dosis verabreichen, also rund 2,5 Gramm, nähme er eine zweieinhalbfache Überdosis ein. Säuglinge brauchen also gewichtsbezogen eine höhere Dosis Paracetamol als Erwachsene. Schon dieses einfache Beispiel zeigt: Der Körper eines Säuglings ist nicht einfach nur kleiner als der eines Erwachsenen, er ist anders; gleiches gilt für Kleinkinder, ältere Kinder und Jugendliche.

Körperfettanteil

in verschiedenen Lebensaltern



Man kann nicht durch einfache Dreisatzrechnung von Erwachsenen ableiten, welche Dosis eines Medikaments ein Kind braucht und verträgt: Die so errechnete Dosis könnte zu hoch sein, dann bestünde die Gefahr einer Vergiftung. Sie könnte aber auch zu niedrig sein, dann wäre sie wirkungslos. Es gibt sogar Medikamente, die unabhängig von der Dosis bei Kindern unwirksam sind. Also müssen Wirksamkeit, Verträglichkeit und Dosierung für jede Altersgruppe neu bestimmt werden. Glücklicherweise sind Arzneimittelforscher dabei nicht mehr auf blindes Raten angewiesen, denn vieles über die körperliche Entwicklung von Kindern, was für Arzneimittel wichtig ist, ist mittlerweile bekannt. Arzneimittelforscher achten dabei auf alle körperlichen Eigenheiten, die den Weg eines Medikaments bzw. seines Wirkstoffs durch den Körper beeinflussen.

Der Körper in Veränderung

Schon die Aufnahme eines Wirkstoffs erfolgt bei Kindern oft anders als bei Erwachsenen. So haben Früh- und Neugeborene im Vergleich zu Älteren weniger Magensäure, weniger Gallenflüssigkeit und weniger Darmbakterien. Ihr Darm bewegt sich auch weniger. All das beeinflusst, wie die Wirkstoffe aus Tabletten, Kapseln oder Säften ins Blut gelangen. Bei Frühgeborenen ist die Haut noch unreif und für viele Stoffe durchlässig. Wirkstoffe aus Cremes und Salben gelangen deshalb viel schneller in den Organismus als bei Erwachsenen.



Wie sich Wirkstoffe über das Blut im Körper verteilen, ist ebenfalls altersabhängig. Sie wandern ja keineswegs zielgerichtet zu der Stelle, an der sie wirken sollen, sondern nahezu überall hin. Dabei reichern sich manche bevorzugt im Fettgewebe an. Das aber macht bei Frühgeborenen lediglich drei Prozent des Körpers aus, bei Neugeborenen schon zwölf, bei Fünffjährigen 20 und bei Erwachsenen typischerweise ebenfalls 20 (Männer) bzw. 30 Prozent (Frauen). Wirkstoffe, die sich bevorzugt im Fettgewebe sammeln, aber an anderer Stelle wirken sollen, müssen deshalb bei Früh- und Neugeborenen pro Körpergewicht niedriger dosiert werden als bei Erwachsenen.

Ebenso ändert sich die Verteilung der Körperflüssigkeit mit dem Alter. So befindet sich bei Frühgeborenen rund 80 Prozent davon in den Zellzwischenräumen, bei Neugeborenen noch 50 Prozent, bei Erwachsenen nur noch 30 Prozent. Wirkstoffe, die sich vorwiegend zwischen den Zellen aufhalten, müssen deshalb bei Früh- und Neugeborenen höher pro Körpergewicht dosiert werden als bei Erwachsenen.

Zu beachten ist ferner die Blut-Hirn-Schranke, eine Barriere um Gehirn und Rückenmark, die die meisten Wirkstoffe ab dem Säuglingsalter nicht mehr durchlässt. Bei Früh- und Neugeborenen ist sie dagegen für viele Stoffe noch durchlässig.

Viele Wirkstoffe werden im Körper auch chemisch umgewandelt. Das kann bei Kindern langsamer, aber auch schneller verlaufen als bei Erwachsenen. Oft hängt das mit der Lebertätigkeit zusammen. Die Leber beginnt erst 15 Tage nach der Geburt effektiv zu arbeiten und verändert im Laufe des Lebens ihre Ausstattung an Enzymen – also den für die Umwandlung verantwortlichen Molekülen. Ähnliches gilt für den Darm, der erst nach und nach von Mikroorganismen besiedelt wird, die ebenfalls bei der Umwandlung von Wirkstoffen mitwirken können.

Schließlich gibt es auch bei der Ausscheidung der Wirkstoffe oder ihrer Umwandlungsprodukte altersbedingte Unterschiede. Hier ist neben der Leberleistung auch die Nierentätigkeit zu beachten, die z. B. bei Früh- und Neugeborenen nur schwach ausgeprägt ist. Diese Erkenntnisse machen die unterschiedlichen Reaktionen verschieden alter Kinder auf das gleiche Medikament verständlich.

Studien mit Kindern

Wie viele Studien sind nun nötig, um ein Medikament für Kinder unterschiedlichen Alters zuzulassen? Um diese Frage zu beantworten, muss zum einen geklärt werden, wie viele Entwicklungsstufen unterschieden werden müssen. Danach ist zu klären, wie viele Studien pro Entwicklungsstufe nötig sind. Für die Entwicklungsstufen Minderjähriger hat sich eine Einteilung in fünf Klassen als praktikabel erwiesen: von Frühgeborenen bis zu Jugendlichen (siehe Tabelle). Diese Einteilung ist weltweit akzeptiert und hat Eingang in die Leitlinie E11 der Internationalen Harmonisierungskonferenz (ICH) gefunden – als Empfehlung für die Planung klinischer Studien. Natürlich findet auch innerhalb der Entwicklungsstufen eine körperliche Veränderung statt, doch ist eine weitere Unterteilung nur in besonderen Fällen geboten – etwa wenn der Eintritt der Geschlechtsreife eine Rolle spielt oder die verantwortliche Mitwirkung eines Kindes bei einer bestimmten Behandlung zwingend erforderlich ist.

Pro Entwicklungsstufe werden zur Ermittlung aller zulassungsrelevanten Daten in aller Regel mindestens zwei klinische Studien benötigt, eine so genannte Phase-II-Studie (zum Wirksamkeitsnachweis und zur Dosisfindung) und eine Phase-III-Studie (zur Bestätigung der Wirksamkeit und Verträglichkeit bei einer größeren Patientenzahl; vgl. Kasten rechts oben). Eine Zulassung für zwei Entwicklungsstufen erfordert also typischerweise vier klinische Studien.

Entwicklungsstufen bei Kindern nach ICH-Leitlinie E11

- **Frühgeborenes**
< vollendete 36. Schwangerschaftswoche
- **Neugeborenes**
> vollendete 36. Schwangerschaftswoche bis 27 Tage nach der Geburt
- **Säugling und Kleinkind**
28 Tage bis 23 Monate
- **Kind**
2 bis 11 Jahre
- **Jugendlicher**
12 – 18 Jahre¹

Der lange Weg vom Labor zum Patienten

Ehe ein Medikament am Menschen getestet wird, muss es in Labor- und Tierversuchen auf Wirksamkeit und Sicherheit geprüft worden sein. Ethik-Kommissionen – die typischerweise aus Medizinerinnen, Theologen, Juristen und Laien bestehen – wägen anschließend ab, ob Studien mit dem Medikament am Menschen vertretbar sind. Ist das der Fall, können Ärzte die jeweilige Studie durchführen.

Phase I

Ärzte untersuchen an gesunden erwachsenen Freiwilligen, ob das Arzneimittel verträglich ist. Sie verfolgen, wie der Wirkstoff aufgenommen, verteilt, um- und abgebaut und schließlich ausgeschieden wird. An gesunden Kindern werden Phase-I-Studien nicht durchgeführt.

Phase II und III

Ärzte wenden das neue Arzneimittel im Rahmen mehrerer Studien bei immer mehr Kranken an und prüfen, ob es die gewünschte Wirksamkeit zeigt, welche Dosis am besten wirkt und welche unerwünschten Wirkungen sich bei einigen Patienten zeigen. Stets werden unterschiedlich behandelte Patientengruppen verglichen. In manchen Fällen erhält eine Gruppe das neue Medikament, eine andere die bisherige medikamentöse Standardtherapie. In anderen Fällen erhalten beide Gruppen die gleiche Grundmedikation, wobei eine Gruppe zusätzlich das neue Medikament erhält, die andere eine Nachbildung des Medikaments ohne Wirkstoff, ein so genanntes Placebo. Abschließend werden die Ergebnisse beider Gruppen verglichen.

Die Zulassung

Der Hersteller des Arzneimittels reicht alle Ergebnisse aus Laborprüfungen und klinischen Studien bei der zuständigen deutschen oder europäischen Zulassungsbehörde ein, die innerhalb von sieben Monaten über die Zulassung entscheiden soll. In der Praxis dauert es aber rund ein bis anderthalb Jahre, bis die Zulassung vorliegt.

Erschwerend kommt hinzu, dass jede dieser Studien – im Vergleich zu Erwachsenenstudien mit dem gleichen Medikament – in aller Regel auch die Mitwirkung von wesentlich mehr Kliniken und Ärzten erfordert. Denn nur mit ihrer Hilfe können genügend Patienten für eine aussagefähige statistische Auswertung der Studie zusammenkommen, handelt es sich doch zu meist um bei Kindern eher seltene Erkrankungen. All das – die Notwendigkeit getrennter Studien für jede Entwicklungsstufe und der hohe Aufwand, um genügend Studienteilnehmer einzubeziehen und dafür Kliniken zu finden, zu beliefern und zu betreuen – machen die Arzneimittelentwicklung für Kinder unverhältnismäßig teuer. Andererseits sind die Möglichkeiten, diese Kosten nach der Zulassung wieder durch Einnahmen auszugleichen, umso geringer, je seltener die Krankheit bei Kindern auftritt. Und Unternehmen können sich nicht zu viele Defizitprojekte leisten. Hierin liegt ein wichtiges Hindernis auf dem Weg zu mehr zugelassenen Arzneimitteln für Kinder.

¹ in Deutschland; in einigen anderen Ländern in Übereinstimmung mit der Volljährigkeitsgrenze 16 Jahre

Analysen

Kinder als besonders Schutzbedürftige



„Man kann ja nicht einfach so über ein Lebewesen hinweg entscheiden, ob nun ein Kind oder Jugendlicher. Es muss ja wenigstens gefragt werden, auch wenn man nicht akzeptiert wird.“ Dieser Satz einer minderjährigen Patientin, aufgezeichnet von dem Ulmer Kinderpsychiater Professor Jörg Fegert, spricht eines der rechtlichen und ethischen Probleme an, denen sich jede Studie mit Kindern stellen muss: Kinder gelten rechtlich als Nichteinwilligungsfähige, über deren Teilnahme andere bestimmen. Trotzdem ist es angebracht, Kinder nach Möglichkeit in die Entscheidungen einzubeziehen.



Die besondere rechtliche Stellung von Minderjährigen ist ein weiterer Umstand, der Studien mit ihnen erschwert und in manchen Fällen praktisch unmöglich macht. Für einige dieser Probleme konnten aber pragmatische Lösungen erarbeitet werden.

Konsequenz der Schutzbedürftigkeit

In klinischen Studien werden Risiken immer so gering wie möglich gehalten, können aber nicht ausgeschlossen werden. Kinder sind besonders schutzbedürftig und sollten daher vor Risiken möglichst bewahrt werden. Andererseits führen gerade fehlende Studien dazu, dass Kinder Risiken ausgesetzt werden, weil für sie geprüfte Medikamente fehlen. Ein Dilemma! Über lange Zeit haben ethische Positionen, die der Schutzbedürftigkeit höchste Priorität gaben, Kindern vielfach die Möglichkeit für wirksame und sichere Therapien verwehrt. So wurde noch Ende der 1990er Jahre im Europäischen Parlament heftig darüber debattiert, ob klinische Studien an Minderjährigen nicht völlig verboten werden sollten, da diese nicht rechtskräftig in eine Teilnahme einwilligen können. Dies hatte aber erhebliche Proteste von Kinderärzten zur Folge, denn es hätte das Ende der Entwicklung von Medikamenten für Kinder bedeutet. Auch einige Eltern schwer kranker Kinder wehrten sich gegen diese Bestrebungen. Denn sie begriffen die Teilnahme an einer Studie als große Chance für ihre Kinder, eine optimale medizinische Versorgung zu bekommen und die Perspektive einer besseren Behandlung in der Zukunft zu gewinnen.

Nicht zuletzt der gemeinsame Protest führte dazu, dass das Europäische Parlament im Dezember 2000 eine Richtlinie verabschiedete, in der es sich klar zur Notwendigkeit klinischer Prüfungen an Kindern bekennt. Wörtlich heißt es: „Kinder bilden eine besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe. Aber gerade bei Kindern ist es notwendig, klinische Studien durchzuführen.“

Doch nicht alle Eltern denken so. Manche haben das Gefühl, ihrer Schutzpflicht besser dadurch nachzukommen, dass sie ihre Kinder von klinischen Studien fernhalten und nicht als „Versuchskaninchen“ freigeben. Grund dafür sind vielfach falsche Vorstellungen über klinische Studien. Es ist daher von entscheidender Bedeutung, den Hintergrund und die Notwendigkeit solcher Untersuchungen zu erläutern. Hier ist noch viel Aufklärungsarbeit nötig.



Verantwortungsvolle Wahl des Studienbeginns

Um Kinder als besonders Schutzbedürftige nicht unnötigen Risiken auszusetzen, sollten natürlich möglichst viele Erkenntnisse über ein Arzneimittel schon an Erwachsenen gewonnen worden sein, ehe eine Kinderstudie begonnen wird. Andererseits führt das zu einer verzögerten Kinderzulassung, die u.U. schweres Leid verursacht. Wieder ein Dilemma! Dafür wurde jedoch 2001 im Rahmen der internationalen ICH-Leitlinie 'E11 – Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population' eine Kompromisslösung formuliert. Die Leitlinie sieht ein abgestuftes Vorgehen vor:

- Dient das Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die vorwiegend oder ausschließlich Kinder betreffen, müssen Studien der Phase II bei Kindern begonnen werden, ohne dass zuvor die Wirksamkeit bei Erwachsenen belegt wurde. Beispiel: Wachstumshormone gegen Kleinwüchsigkeit. Wenn möglich werden zumindest Phase-I-Studien mit Erwachsenen durchgeführt.
- Handelt es sich um ein Arzneimittel für schwerwiegende oder lebensbedrohliche Erkrankungen, die sowohl bei Erwachsenen als auch Kindern auftreten und für die keine oder nur unzureichende Therapien existieren (z.B. Krebs, Aids oder andere schwere Infektionen), sollen klinische Studien mit Kindern erst beginnen, wenn Indizien für einen Behandlungserfolg vorliegen. Praktisch heißt das, dass zumindest Teile der Phase II bei Erwachsenen abgeschlossen sein müssen.

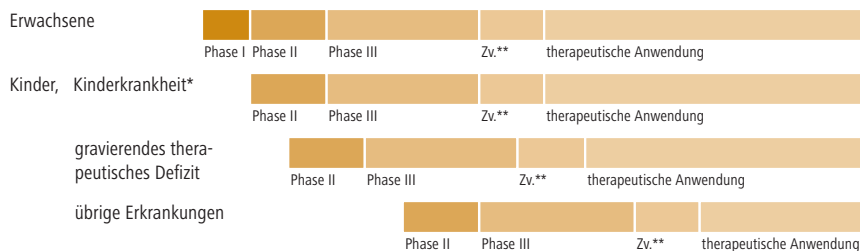
- Für alle übrigen Arzneimittel – etwa gegen Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen oder Diabetes Typ 2 – ist ein Studienbeginn bei Kindern erst angebracht, wenn die Entwicklung für Erwachsene weit fortgeschritten ist und viele Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit erarbeitet sind.

Individueller Nutzen und Gruppennutzen

Kinder können über das Ob und Wie ihrer Studienteilnahme nicht selbstverantwortlich entscheiden. Um vor diesem Hintergrund jeden Verdacht eines Missbrauchs für Forschung zum Nutzen anderer auszuschließen, verlangte das deutsche Arzneimittelgesetz bis Anfang August 2004, dass jedes Kind in einer Studie – anders als ein Erwachsener – stets selbst einen unmittelbaren Nutzen von seiner Teilnahme haben muss. Dieser wiederum musste für jede im Rahmen einer Studie durchgeführte Maßnahme gewährleistet sein. Das Problem dabei: Unter dieser Voraussetzung konnte ein Teil der für die Entwicklung von Kinderarzneimitteln nötigen Studien nicht durchgeführt werden. Man denke beispielsweise an eine Studie, bei der über das zur unmittelbaren Behandlung erforderliche Maß hinaus Blutproben gesammelt werden sollen, um den Abbau des Medikaments im kindlichen Körper weiter zu verfolgen: Die Ergebnisse sind für die künftige Anwendung des Medikaments wichtig, kommen aber dem Kind, mit dessen Hilfe sie gewonnen wurden, nicht direkt zugute. Oder man denke an eine Studie, bei der eine Placebo-Kontrolle erforderlich ist (vgl. Kasten S. 11) – die Scheinmedikamente dienen naturgemäß nicht der Behandlung, sondern der Absicherung der Studienergebnisse.

Wann mit Kinderstudien begonnen werden kann

Die internationale Leitlinie E11 sagt, wie weit die Entwicklung eines Arzneimittels bei Erwachsenen vorangekommen sein sollte, ehe Studienprogramme mit Kindern einsetzen. Gezeigt sind typische Umsetzungen der Richtlinie, die weite Spielräume lässt.



* In diesem Fall wird mit Erwachsenen nur Phase I durchgeführt, in allen anderen Fällen läuft die Entwicklung für Erwachsene und für Kinder zeitversetzt parallel.

** Zulassungsverfahren



Bei Studien mit Kindern sind Blutproben zur Verlaufskontrolle der Behandlung nur akzeptabel, wenn keine Alternativen gefunden werden.

Ab einer bestimmten geistigen Reife ist auch die Einwilligung des Kindes zur Studienteilnahme erforderlich.

Deshalb wurde 2004 im Rahmen der Umsetzung der europäischen Richtlinie zur Harmonisierung klinischer Prüfungen in das deutsche Arzneimittelgesetz u.a. die Bestimmung aufgenommen, dass nun auch solche Prüfungen gestattet werden können, deren Ergebnisse dem Nutzen für die ganze Patientengruppe dienen; ‚Patientengruppe‘ bedeutet dabei die Gruppe der Studienteilnehmer sowie Kinder der gleichen Altersgruppe mit der gleichen Erkrankung. Als ein solcher Gruppennutzen wird beispielsweise gewertet, wenn durch die Studie Klarheit über die Anwendung eines Präparats für die betreffende Altersgruppe erzielt wird. Dabei gelten höchste Auflagen, die sicherstellen, dass der einzelne Teilnehmer davon keinen Schaden hat und stets der mit den geringsten Unannehmlichkeiten verbundene Weg zu Ergebnissen gewählt wird. Und fremdnützige Forschung – also solche, die nur anderen, nicht aber den Kindern nützt – bleibt weiterhin ausgeschlossen.

Diese Regelung, die am 6. August 2004 in Kraft trat, ist ein entscheidender Schritt zur Verbesserung der Versorgung von Kindern mit adäquaten Arzneimitteln. Bedauerlich ist, dass der Gesetzgeber die Anerkennung eines Gruppennutzens nicht auch für diagnostische und vorbeugend wirksame Arzneimittel wie Impfstoffe vorgesehen hat. Studien hierzu werden also weiterhin in Deutschland nur eingeschränkt oder gar nicht möglich sein. Immerhin können nun nach der Novellierung des Arzneimittelgesetzes (AMG) viele wichtige Fragen zu Kinderstudien als geregelt angesehen werden. Neben den Bestimmungen des AMG sind u.a. die ICH-Leitlinie E11 und die ICH-Leitlinie zur Guten Klinischen Praxis (Good Clinical Practice, GCP) zu beachten. Diese beiden Leitlinien sind von der Internationalen Harmonisierungskonferenz (ICH) unter Mitarbeit von Arzneimittelherstellern vereinheitlicht worden und gelten gleichermaßen in der EU, den USA und Japan.

Motivation zur Mitwirkung

Erschwert werden Kinderstudien auch durch mangelnde Motivation der Kinder zur Mitwirkung. Ein Grund dafür ist oft genug, dass nicht sie, sondern ihre Erziehungsberechtigten über die Teilnahme zu entscheiden haben. Das ist konform mit der Rechtsprechung, denn Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sind laut deutschem Gesetz ja nicht einwilligungsfähig. Die Praxis zeigt jedoch, dass Kinder, wenn sie persönlich informiert und in die Entscheidung zur Teilnahme einbezogen werden, zumeist erheblich motivierter sind. Kinder, die sich informiert und fair behandelt fühlen, brechen ihre Teilnahme an klinischen Prüfungen auch seltener ab. So lässt sich durch eine verbesserte Aufklärung nicht nur die Situation der Teilnehmer, sondern die Qualität klinischer Prüfungen insgesamt verbessern.

Ein Einbeziehen der Kinder in Teilnahmeentscheidungen fordern im übrigen auch Artikel 12 und 13 der UN-Kinderrechtskonvention und die Bioethik-Konvention „Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin“ des Europarates vom 19. November 1996. Darin ist sogar das Recht der Kinder formuliert, ohne Begründung eine Studienteilnahme – auch gegen den Wunsch der Erziehungsberechtigten – ablehnen zu können. Juristen sprechen von einem „nicht qualifizierten Vetorecht“. Bei der Änderung des Arzneimittelgesetzes im August 2004 ist diese Vorgabe berücksichtigt und folgende Formulierung in § 40 Abs. 4 aufgenommen worden: „Der Minderjährige ist vor Beginn der klinischen Prüfung von einem im Umgang mit Minderjährigen erfahrenen Prüfer über die Prüfung, die Risiken und den Nutzen aufzuklären, soweit dies im Hinblick auf sein Alter und seine geistige Reife möglich ist; erklärt der Minderjährige, nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen zu wollen, oder bringt er dies in sonstiger Weise zum Ausdruck, so ist dies zu beachten. Ist der Minderjährige in der Lage, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und seinen Willen hiernach auszurichten, so ist auch seine Einwilligung erforderlich.“



Analysen

Kinderstudien brauchen besonderes Know-how

In der ICH-Leitlinie E11 zu klinischen Prüfungen bei Kindern heißt es: „Eine sichere und effektive Therapie von Kindern setzt die rechtzeitige Prüfung der korrekten Anwendung von Arzneimitteln an Kindern voraus und meist auch die Entwicklung einer kindgerechten Darreichungsform (...). Wissen über die Wirkung von Kinderarzneimitteln zu erhalten, ist ein wichtiges Ziel. Dies sollte jedoch erreicht werden, ohne das Wohlbefinden der Kinder zu beeinträchtigen, die an klinischen Studien teilnehmen. Die Verantwortung hierfür teilen sich Unternehmen, Behörden, Mediziner und die gesamte Gesellschaft.“

Die in der ICH-Leitlinie genannte Verantwortung teilen kann nur, wer die Anforderungen kennt und zugleich über das nötige Know-how verfügt. Die begrenzte Verbreitung dieses Know-hows ist jedoch in der Praxis ein weiterer limitierender Faktor für pädiatrische Arzneimittelstudien in Deutschland.

Klinische Infrastruktur

Viele deutsche Kliniken verfügen noch nicht über eine geeignete Infrastruktur zur Durchführung von Kinderstudien mit all ihren Besonderheiten. Doch konnten in den letzten Jahren erste Verbesserungen erzielt werden. Dazu zählt die Einrichtung von so genannten pädiatrischen Modulen an fünf Koordinierungszentren für klinische Studien, die durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung finanziell unterstützt werden. Eine solche Maßnahme hatte unter anderem der VFA in seinem Positionspapier vom Januar 2000 angeregt. Koordinierungszentren für klinische Studien (KKS) sind Einrichtungen an Universitätskliniken, die Ärzte der Klinik und des Umlandes bei der Planung, Durchführung und Auswertung klinischer Studien unterstützen. Die Mitarbeiter haben große Erfahrung mit Erwachsenenstudien, meist jedoch geringere, was Studien mit Kindern betrifft. Pädiatrische Module sind zusätzliche Abteilungen, die die KKS um diese Kompetenz erweitern. Die ersten fünf pädiatrischen Module finden sich an den Universitätskliniken Mainz, Heidelberg, Leipzig, Freiburg und Köln (mit Münster als assoziierter Klinik).

Ethik-Kommissionen

Damit eine Studie aussagekräftige Daten liefern kann, muss eine ausreichende Zahl von Patienten mitwirken, die sich in der Regel auf viele verschiedene Kliniken oder Arztpraxen verteilt; das gilt umso mehr bei seltenen Erkrankungen, bei denen die wenigen betroffenen Patienten sehr verstreut leben.

Vor Studienbeginn muss – zusätzlich zur Bewertung der klinischen Prüfung durch eine federführende Ethik-Kommission – die jeweils lokal zuständige Ethik-Kommission für jede beteiligte medizinische Einrichtung die Eignung als Prüfzentrum bestätigen (vgl. Kasten S. 11); und selten unterstehen zwei deutsche Kliniken der gleichen Kommission. Dieses komplexe Verfahren ist sehr aufwendig und lässt Verzögerungen bei der Bewertung klinischer Prüfungen befürchten. Hier ist dringend Abhilfe geboten.

Zulassungsbehörden

Das bereits im Oktober 2001 beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eingerichtete Expertengremium für Arzneimittel und Jugendliche ist seit der Änderung des Arzneimittelgesetzes im August 2004 nunmehr rechtlich verankert. Dieses jetzt als Kommission bezeichnete Gremium muss bei der Entscheidung über den Zulassungsantrag eines Arzneimittels, das auch zur Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen bestimmt ist, beteiligt werden. Weiterhin kann dieses Gremium für Arzneimittel, die noch nicht für Kinder oder Jugendliche zugelassen sind, Bedingungen festlegen, unter welchen diese dennoch bei Kindern oder Jugendlichen angewendet werden können.



Perspektiven

Alle sind gefordert

„Der Rat der Europäischen Union (...) ersucht daher die Kommission, baldmöglichst geeignete Vorschläge für Anreize sowie ordnungspolitische oder andere unterstützende Maßnahmen im Bereich der klinischen Forschung und der Entwicklung zu unterbreiten, damit die neuen wie auch die bereits im Verkehr befindlichen Arzneimittel für Kinder voll und ganz auf die speziellen Erfordernisse dieses Bevölkerungsteils zugeschnitten werden, wobei den ethischen Aspekten der klinischen Versuche bei Kindern wie auch den international anerkannten Normen für den Schutz Minderjähriger in Bezug auf die medizinisch-wissenschaftliche Forschung Rechnung zu tragen ist.“

Aus der Entschließung des Rates der Europäischen Union vom 14. Dezember 2000

Wie die Analysen gezeigt haben, sind die Ursachen für die Lücken in der Arzneimittelversorgung von Kindern vielfältig. Hoher Entwicklungsaufwand bei geringem Ertrag, die Notwendigkeit zur Entwicklung neuer Darreichungsformen, die Schwierigkeiten beim ethischen Umgang mit Nichteinwilligungsfähigen, Probleme mit der Teilnahmebereitschaft von Kindern, Vorurteile bei den Eltern und schließlich Defizite in der deutschen Studieninfrastruktur stellen Hindernisse dar.

Die forschenden Arzneimittelhersteller wollen dazu beitragen, die Arzneimittelversorgung für Kinder zu verbessern. Das kann jedoch nur gelingen, wenn die Rahmenbedingungen dafür verbessert werden. Dies kann in sinnvoller Weise nur auf europäischer Ebene geschehen. Doch trotz jahrelanger Vorarbeiten hat die europäische Politik die wichtigsten Weichenstellungen hier noch nicht vorgenommen.

In Reaktion auf das eingangs zitierte Ersuchen des Rates der Europäischen Union legte die Europäische Kommission das Konsultationspapier ‚Better Medicines for Children‘ vor, aus dem Ende September 2004 ein offizieller Kommissionsentwurf für eine EU-Verordnung hervorgegangen ist. Damit kann das EG-Gesetzgebungsverfahren beginnen. Mit einem Inkrafttreten ist nicht vor Ende 2006 zu rechnen.

Bessere Arzneimittelversorgung von Kindern: seit 1997 auf der politischen Agenda

Dezember 1997	Ein Expertenworkshop analysiert auf Einladung der Europäischen Kommission und der europäischen Zulassungsagentur EMA Defizite bei der Entwicklung von Arzneimitteln für Kinder.
Januar 2000	Die EG-Verordnung zu Arzneimitteln gegen seltene Krankheiten (Orphan Drugs) tritt in Kraft. Bis September 2004 haben über 200 Medikamentenprojekte den Orphan-Drug-Status und damit Hilfestellung für Entwicklung und spätere Vermarktung erhalten; davon sind ca. zwei Drittel auch oder ausschließlich für Kinder gedacht.
Januar 2000	Das Positionspapier ‚Verbesserung der Arzneimittelsituation bei Kindern‘ des VFA beschreibt Versorgungshindernisse und schlägt Lösungswege vor.
Dezember 2000	Der Rat der Europäischen Union ersucht die Europäische Kommission, Vorschläge für die Unterstützung pädiatrischer Forschung und Entwicklung zu erarbeiten.
Januar 2001	Die ICH-Leitlinie E11 fasst den Stand des Wissens bei der Planung und Durchführung von Kinderstudien zusammen.
April 2001	Die EMA richtet die ‚Ad hoc Expert Group on Paediatrics‘ als beratendes Gremium bei Zulassungs- und Anwendungsfragen von Arzneimitteln für Kinder ein.
Mai 2001	Die Richtlinie zur Harmonisierung klinischer Prüfungen in der EU (GCP-Richtlinie) erklärt Kinderstudien für zulässig, wenn sie einen Gruppennutzen aufweisen.
Oktober 2001	Das Expertengremium ‚Arzneimittel für Kinder und Jugendliche‘ bei der deutschen Zulassungsbehörde BfArM beginnt, vorhandenes Wissen zusammenzuführen.
Seit 2002	Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert die Einrichtung von pädiatrischen Modulen bei fünf Koordinierungszentren für klinische Studien (KKS). Damit wird die Infrastruktur für Prüfungen mit Kindern verbessert.
Januar 2002	Der europäische Pharmaverband EFPIA fordert die Förderung der klinischen Forschung bei Kindern sowie verlängerten Patentschutz für neue Arzneimittel, bei denen auch Studien mit Kindern durchgeführt wurden, und Marktexklusivität für schon länger verfügbare Produkte.
Februar 2002	Das Konsultationspapier ‚Better Medicines for Children‘ der Europäischen Kommission sieht u.a. verlängerten Schutz vor Nachahmung für neue Arzneimittel, Unterlagenschutz für Kinderarzneimittel mit älteren Wirkstoffen sowie ein Netzwerk für pädiatrische Studien vor.
Mai 2002	Der Bericht der europäischen Arzneimittel-Expertengruppe G 10 ruft die Kommission und die Mitgliedstaaten der EU auf, effektive Regelungen bezüglich Anreizen für die Erforschung, Entwicklung und Vermarktung von Arzneimitteln für Kinder einzuführen.
Juni 2002	Der gemeinsame Antrag ‚Medizinische Versorgung von Kindern und Jugendlichen sichern und verbessern‘ der Fraktionen SPD, CDU/CSU, BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN und FDP beim Deutschen Bundestag verlangt u.a. von der Bundesregierung eine Prüfung, ob durch Anreize oder Verpflichtungen für Hersteller eine bessere Arzneimittelversorgung für Kinder erzielt werden könnte.
Mai 2003	Zur Abschätzung der Auswirkungen der geplanten Verordnung zu ‚Better Medicines for Children‘ gibt die Europäische Kommission ein Impact Assessment in Auftrag.
März 2004	Der Diskussionsentwurf einer EG-Verordnung ‚Better Medicines for Children‘ der Europäischen Kommission sieht u.a. verlängerten Schutz für neue Arzneimittel, Unterlagenschutz für Kinderarzneimittel mit bekannten Wirkstoffen sowie ein Netzwerk für pädiatrische Studien vor.
September 2004	Nach Einarbeitung von Ergebnissen des Impact Assessments und Berücksichtigung von Stellungnahmen wird der offizielle EG-Verordnungsentwurf präsentiert. Er soll, übersetzt in alle Amtssprachen, dem Ministerrat und dem Europäischen Parlament zugeleitet werden.

Nach dem Verständnis des VFA sollten schnellstmöglich die folgenden Schritte eingeleitet werden:

Vermeidung unnötiger klinischer Prüfungen

Um gerade die wichtigsten Lücken zuerst zu schließen, wäre die Erstellung einer europäischen Prioritätenliste hilfreich. Hierbei sollten die Industrie und die Fachgesellschaften der Kinderärzte, der Kinder- und Jugendpsychiater sowie der Kinder und Jugendpsychotherapeuten mitwirken. Die Liste sollte sowohl Krankheitsbilder als auch Wirkstoffe benennen. Man könnte sich hierbei an der Prioritätenliste mit ursprünglich 39 Wirkstoffen orientieren, die 2002 von Experten der französischen Zulassungsbehörde erarbeitet wurde und die ständig aktualisiert wird. Die Hersteller sollen in Frankreich für die Durchführung von Studien mit Kindern eine Kompensation erhalten.

Das europäische Gremium sollte aber nicht nur priorisieren, sondern auch prüfen, in wie weit zu den identifizierten Medikamenten international bereits klinische Daten vorhanden sind oder gerade in Studien erarbeitet werden. So könnten unnötige Doppelstudien und Zeitverzögerungen auf dem Weg zur Zulassung vermieden werden.

Wo die erforderlichen Informationen nicht vorhandenen Studienergebnissen zu entnehmen sind, sollten neue Studien geplant werden. Diese sollten so gut aufeinander abgestimmt werden, dass möglichst viele verschiedene Fragestellungen mit möglichst wenigen Studien zu beantworten sind. Bei der Gestaltung der Studien ist darauf zu achten, dass die Kinder möglichst wenig Belastungen ausgesetzt sind. Dazu gehört beispielsweise, dass die Entnahme von Blutproben (etwa zur Verlaufskontrolle der Behandlung) auf ein Minimum reduziert wird. Die letzte Entscheidung darüber, ob tatsächlich eine klinische Entwicklung für ein Präparat für Kinder eingeleitet wird, muss trotzdem beim Hersteller bleiben.

Ökonomische Anreize für die Hersteller

Ebenso wie die ökonomischen Anreize der europäischen Verordnung zu Orphan Drugs zu einer deutlichen Steigerung von Entwicklungsprojekten für Arzneimittel gegen seltene Krankheiten geführt haben, könnten vergleichbare Anreize auch bei Arzneimittelprojekten für Kinder greifen. Dabei ist nicht an direkte finanzielle Förderung gedacht, sondern an besondere Marktkonditionen, die es den Unternehmen erlauben, über einen verlängerten Zeitraum ihre Entwicklungsausgaben durch den Arzneimittelverkauf wieder hereinzuholen. Gute Erfahrungen mit entsprechenden Regelungen gibt es aus den USA (s. Kasten). Auch der aktuelle Entwurf der EG-Verordnung zu Kinderarzneimitteln sieht ökonomische Anreize für Hersteller vor. Doch wird darüber voraussichtlich erst Ende 2006 entschieden.

Der VFA begrüßt grundsätzlich den vorliegenden Entwurf der EG-Verordnung zu Kinderarzneimitteln, der eine gute Grundlage für die Verbesserung der Situation darstellt. Im anstehenden EG-Gesetzgebungsprozess sollten jedoch noch einige Punkte klargestellt werden. So darf die Zulassung eines Medikaments für Erwachsene nicht künftig dadurch verzögert werden, dass Kinderdaten noch nicht oder nicht vollständig vorliegen. Es muss gestattet sein, diese nachzureichen. In vielen Fällen ist es schließlich aus ethischen Gründen nicht vertretbar (und widerspräche der internationalen Leitlinie E11), ohne Vorliegen ausgewerteter Erwachsenenstudien schon Studien mit Kindern durchzuführen. Der Entwurf ist hier nicht klar genug. Generell wird es für die Unternehmen durch die EG-Verordnung überproportional aufwendiger, für ein neues Medikament in Europa eine Marktzulassung zu bekommen. Die vorgesehene Kompensation ist vor diesem Hintergrund mit sechs Monaten zusätzlichem Schutz vor Nachahmern unzureichend ausgelegt. Der VFA fordert daher eine Schutzverlängerung um zwölf Monate. Im einzelnen schlägt der VFA zur Ausgestaltung des Anreizsystems folgende Regelungen vor:

Pädiatrische Zulassungserweiterungen in den USA

1997 forderte die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) bei der Umsetzung des ‚FDA Modernization Act‘ die Hersteller von 500 Arzneimitteln zur Durchführung von Studien mit Kindern für bestimmte Präparate auf; diese Präparate schienen ihr für die Behandlung von Kindern besonders dringlich. Dafür bot die FDA den Herstellern für das betreffende Präparat eine sechsmonatige Verlängerung der Marktexklusivität an, also einen Schutz vor Konkurrenz durch Anbieter wirkstoffgleicher Präparate. Seither wurden über 300 Studien initiiert und teilweise bereits abgeschlossen. 76 Präparate erhielten eine Zulassung für Kinder. Ende 2003 wurde als Ersatz für die frühere ‚pediatric rule‘ ein Gesetz verabschiedet, aufgrund dessen die FDA auch pädiatrische Studien mit einem Arzneimittel zwingend vorschreiben kann.



a) Für noch patentgeschützte Arzneimittel

- Steht ein Arzneimittel noch unter Patentschutz (oder einer vergleichbaren Schutzregelung) und führt der Hersteller Studien zu seiner Zulassung für Minderjährige durch (ggf. mit einer neuen Wirkstärke oder Darreichungsform), so sollte er eine um ein Jahr verlängerte Marktexklusivität für das Präparat erhalten.
- Das ließe sich über ein ergänzendes Schutzzertifikat erreichen, das im Anschluss an den bisherigen Exklusivitätsschutz wirksam wird.
- Das Zertifikat sollte immer dann gewährt werden, wenn Studien mit Kindern vorliegen, die in Abstimmung mit der Zulassungsbehörde durchgeführt wurden, gleich ob die Ergebnisse negativ oder positiv sind.
- Damit ein ausreichender ökonomischer Anreiz besteht, muss sich ein solcher Schutz auf das Arzneimittel mit allen zugelassenen Indikationen, Darreichungsformen und Wirkstärken – also auch solche für Erwachsene – beziehen. Denn mit dem Verkauf der Kinderdosierung bzw. -darreichungsform alleine dürften während des kurzen verlängerten Exklusivitätszeitraums kaum die Entwicklungskosten deckende Einnahmen zu erzielen sein.

b) Für Arzneimittel ohne Marktexklusivität

- Entwickelt ein Unternehmen von einem älteren Arzneimittel mit abgelaufenem Patentschutz eine spezifische Dosierung oder Darreichungsform für Kinder, sollte es dafür einen Unterlagenschutz erhalten. Ein solcher Schutz könnte zwar andere Unternehmen nicht daran hindern, Nachahmerpräparate zu entwickeln. Diese Unternehmen dürften sich jedoch nicht – wie sonst gestattet – in ihren Zulassungsanträgen für den Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsnachweis auf die Unterlagen des innovativen Unternehmens berufen. Vielmehr müssten sie die Ergebnisse eigener Studien vorlegen.
- Ärzte müssten, wenn sie einen minderjährigen Patienten mit einem der fraglichen Wirkstoffe behandeln wollen, das für Kinder zugelassene Präparat verordnen und dürften nicht auf andere Präparate ohne Kinderzulassung ausweichen; denn andernfalls wäre der Unterlagenschutz ja faktisch Makulatur.

Stiftung

Von Seiten der Kinderärzte wurde des öfteren der Vorschlag in die Diskussion gebracht, eine Stiftung zu gründen, aus deren Mitteln in bestimmten Fällen die Durchführung von Kinderstudien finanziert wird. Vorbild für eine solche Stiftung ist eine entsprechende Regelung in den USA, nach der jährlich 200 Mio. US-\$ an öffentlichen Geldern zur Verfügung gestellt werden. Der VFA hält eine vergleichbare Regelung in der EU für wünschenswert, um auch in den Fällen, in denen für die Hersteller keine Anreize zur Durchführung von Kinderstudien mehr bestehen, Prüfungen mit Kindern durchführen zu können. In dem aktuellen Verordnungsentwurf der Europäischen Kommission ist ein EU-weites Programm ‚Medicines Investigation for the Children of Europe‘ (MICE) vorgesehen, das Studien mit solchen Arzneimitteln fördern soll. Die Frage der Finanzierung ist allerdings noch offen.

Mehr Akzeptanz für Kinderstudien

All diese Maßnahmen können aber nichts erreichen, wenn sich nicht auch die Einstellung zu Studien mit Kindern ändert.

Engagierte Arzneimittelhersteller und Ärzte, aber auch Patientenorganisationen können durch eine kompetente Aufklärung von Eltern und Kindern hierzu wesentlich beitragen, indem sie auf die hohen Standards hinsichtlich Sicherheit und medizinischer Versorgung bei klinischen Studien hinweisen.

Studien mit Kindern sind Studien für Kinder. Sie zu fördern, ist eine gesamtgesellschaftliche Aufgabe und auch ein wichtiges Anliegen der Arzneimittelhersteller. Sie werden verbesserte Rahmenbedingungen dazu nutzen, die bestehenden Lücken im Arzneimittelangebot für Kinder allmählich zu schließen.



Impressum

Herausgeber
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.
Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin

Gestaltung
Adler & Schmidt Kommunikations-Design, Berlin

Bildnachweis
Adler & Schmidt 9, 14, 18
Aventis Pharma Deutschland 2, 5
Boehringer Ingelheim 2, 5
Bonn Sequenz, vario press 19
BSIP/Superbild 9
Corbis Titel, 2, 8, 12
creatas 2, 13
dpa 18
Getty Images Titel, 3, 5, 10, 15, 16
medicalpicture 14
Ulrich Baumgarten, vario press 4
VFA/Hartwig Klappert 9

Druck
Ruksaldruck

November 2004

Weitere Medien des VFA
finden Sie unter:
www.vfa.de/publikationen
im Internet.

Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e. V.
Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
Telefon 030 20604-0
Telefax 030 20604-222
www.vfa.de